

DEUTSCHE DEMOKRATISCHE REPUBLIK



(12) Wirtschaftspatent

Erteilt gemäß § 17 Absatz 1 Patentgesetz

# PATENTSCHRIFT

DD (11) 249 274 A1

4(51) C 08 F 257/02  
A 61 K 1/34  
B 01 J 20/26

AMT FÜR ERFINDUNGS- UND PATENTWESEN

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

---

(21) WP C 08 F / 290 550 5 (22) 26.05.86 (44) 02.09.87

---

(71) VEB Chemiekombinat Bitterfeld, 4400 Bitterfeld, DD

(72) Feistel, Lothar, Dipl.-Chem.; Schwachula, Gerhard, Doz. Dr. rer. nat. Dipl.-Chem.; Reuter, Hans, Dr. rer. nat. Dipl.-Chem.; Klinkmann, Horst, OMR Prof. Dr. sc. med. Dr. h. c.; Falkenhagen, Dieter, Dr. sc. med. Dipl.-Phys., DD

---

(54) Verfahren zur Herstellung von Adsorberpolymeren für die Hämoperfusion

---

(57) Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von hochporösen Adsorberpolymeren, die bei der Hämoperfusion einsetzbar sind. Die Adsorberpolymeren werden hergestellt durch Nachvernetzung von chlormethylgruppenhaltigen vernetzten Polystyrenen in Gegenwart von quellenden Inertmitteln und Friedel-Crafts-Katalysatoren und Entfernung des Inertmittels sowie einer Nachbehandlung zur Reinigung, Beschichtung und Sterilisierung des Materials.

ISSN 0433-6461

4 Seiten



BEST AVAILABLE COPY

DEUTSCHE DEMOKRATISCHE REPUBLIK



(12) Wirtschaftspatent

Erteilt gemäß § 17 Absatz 1 Patentgesetz

# PATENTSCHRIFT

(19) DD (11) 249 274 A1

4(51) C 08 F 257/02  
A 61 K 1/34  
B 01 J 20/26

AMT FÜR ERFINDUNGS- UND PATENTWESEN

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

---

(21) WP C 08 F / 290 550 5 (22) 26.05.86 (44) 02.09.87

---

(71) VEB Chemiekombinat Bitterfeld, 4400 Bitterfeld, DD  
(72) Feistel, Lothar, Dipl.-Chem.; Schwachula, Gerhard, Doz. Dr. rer. nat. Dipl.-Chem.; Reuter, Hans, Dr. rer. nat. Dipl.-Chem.; Klinkmann, Horst, OMR Prof. Dr. sc. med. Dr. h. c.; Falkenhagen, Dieter, Dr. sc. med. Dipl.-Phys., DD

---

(54) Verfahren zur Herstellung von Adsorberpolymeren für die Hämoperfusion

---

(57) Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von hochporösen Adsorberpolymeren, die bei der Hämoperfusion einsetzbar sind. Die Adsorberpolymeren werden hergestellt durch Nachvernetzung von chlormethylgruppenhaltigen vernetzten Polystyrenen in Gegenwart von quellenden Inertmitteln und Friedel-Crafts-Katalysatoren und Entfernung des Inertmittels sowie einer Nachbehandlung zur Reinigung, Beschichtung und Sterilisierung des Materials.

ISSN 0433-6461

4 Seiten

Zur PS Nr. 249 274  
ist eine Zweitsschrift erschienen.  
(Patent aufrechterhalten nach § 12 Abs. 3 ErstrG)

Die Verfahren der Synthesen der Ausgangspolymeren und die Verfahren der Einführung der Chlormethylgruppen sind bekannt. Bei den aromatischen Polymeren, die als Basis für die Adsorber dienen, handelt es sich um Produkte, die durch Peripherpolymerisation eines Gemisches aus einem oder mehreren Monovinylverbindungen, einer oder mehreren Polyvinylverbindungen mit oder ohne Zusatz einer oder mehreren kopolymerisierbarer polarer Vinylverbindungen und mit oder ohne Zusatz von Inertstoffen hergestellt werden. Als verwendbare Monovinylverbindungen seien beispielsweise genannt: Styren, substituierte Styrene und Vinylnaphthalin. Bevorzugte Polyvinylverbindungen sind Divinylbenzene und Trivinylbenzene. Technische Bedeutung erlangten vorwiegend vernetzte Styrene z. B. auf der Basis von Styren und Divinylbenzen gegebenenfalls unter Zusatz weiterer polarer Monomerer, wie Acrylsäureester und Acrylnitril und/oder fällenden bzw. quellenden Inertmitteln wie z. B. aliphatischer oder aromatischer Kohlenwasserstoffe. Zur Erzielung optimaler Adsorberpolymerer wird von einem Kopolymeren ausgegangen, das erfindungsgemäß einen Divinylbenzengehalt von 2 bis 8 Ma.-% besitzt. Die Einführung der Chlormethylgruppen in solche Polymere ist in bekannter Weise mit Chlormethylierungsmitteln wie Monochlordinmethylether, Dichlordinmethylether, Gemischen aus Formaldehyd bzw. Formaldehyd liefernden Substanzen und Chlorwasserstoff bzw. bei weiterem Zusatz von Methanol und einem Chlorspender wie  $\text{SOCl}_2$ ,  $\text{CISO}_3\text{H}$  und  $\text{SO}_2\text{Cl}_2$  möglich. Gemische aus Methylal und einem Chlorspender sind ebenfalls einsetzbar. Ein nach solch einem Chlormethylierungsverfahren substituiertes Polymeres wird nach Entfernung von überschüssigem Chlormethylierungsmittel durch Waschen mit einem geeigneten Lösungsmittel, vorzugsweise Methanol, auch großtechnisch zur Herstellung von für den technischen Einsatz geeigneten Anionenaustauschern mit einem geeigneten Amin aminiert. Setzt man ein solches methanolfeuchtes Chlormethylat zur Nachvernetzung in Gegenwart eines Friedel-Crafts-Katalysators und in Gegenwart eines Inertmittels, z. B. Dichlorethan, bei erhöhter Temperatur um, so erhält man zwar nachvernetzte Polymere, die aber hinsichtlich ihrer Porosität und Oberfläche nicht den Anforderungen an einen Polymeradsorber zum Einsatz in der Hämoperfusion entsprechen. Die erhaltenen nachvernetzten Polymeren weisen Oberflächen zwischen  $50\text{--}600\text{ m}^2/\text{g}$  auf. Ein technisches Chlormethylat lässt sich aber überraschender Weise erfindungsgemäß dann in einem hochwirksamen Adsorber durch Nachvernetzung überführen, wenn vor der Zugabe des Friedel-Crafts-Katalysators und vor der notwendigen Temperaturerhöhung eine Entfernung des als Waschmittel des technischen Chlormethylates verwendeten Lösungsmittels, z.B. Methanol auf Werte  $<5\text{ Ma.-%}$  erfolgt, indem das Lösungsmittel entweder durch Trocknung oder durch Verdrängung mit einem Chlorkohlenwasserstoff, vorzugsweise Dichlorethan oder Tetrachloräthan, entfernt wird. Das, wie oben beschrieben, weitgehend lösungsmittelfreie chlormethylgruppenhaltige Ausgangspolymeren wird, wenn nötig, in einer weiteren Menge eines halogenhaltigen Kohlenwasserstoffs, wie z. B. Dichlorethan oder Tetrachloräthan, gequollen, ein Friedel-Crafts-Katalysator wie Eisendichlorid, Zinntetrachlorid oder Aluminiumtrichlorid zugesetzt und die Nachvernetzung bei gleichzeitiger Porositätsbildung bei Temperaturen größer  $75^\circ\text{C}$  herbeigeführt. Die Quellung des chlormethylgruppenhaltigen Polymeren in inertem Chlorkohlenwasserstoff ist im allgemeinen nach 1 bis 4 Stunden bei Zimmertemperatur ausreichend, wobei die Art des Inertmittels und das Verhältnis des Polymeren zum Inertmittel von entscheidendem Einfluss auf die Porosität und damit auf die Endprodukteigenschaften sind. Nach dem erfindungsgemäßen Verfahren haben sich als Inertmittel Dichlorethan und Tetrachloräthan besonders bewährt. Andere Inertmittel sind jedoch nicht ausgeschlossen. Das Verhältnis Polymeres zu Inertmittel kann von der Unterschüttquellung, gerade noch rührbar, bis zur Überschüttquellung bei sehr guter Rührfähigkeit variiert werden. Die Quellbarkeit ist vom Chlormethylierungsgrad und der Ausgangsvernetzung abhängig. Die Katalysatorkonzentration kann in weiten Grenzen variiert werden und beeinflusst ebenfalls die Endprodukteigenschaften. So hat eine unvollständige Nachvernetzung einen negativen Einfluss auf die Porositätsbildung. Erfindungsgemäß ist der Katalysatoranteil auf mindestens 20 Ma.-%, bezogen auf Polymeres, und der Chlormethylierungsgrad mindestens 0,4, vorzugsweise jedoch 0,7, zu wählen. Die Reaktionstemperatur und Reaktionszeiten sind ebenfalls von Einfluss und die Endprodukteigenschaften, wobei Temperaturen zwischen  $75\text{ bis }120^\circ\text{C}$  und Reaktionszeiten von 2 bis 20 h günstige Reaktionsparameter sind. Eine stufenweise Aufheizung von je 30 bis 60 Minuten über 40, 50, 60, 70 und  $80^\circ\text{C}$  hat sich für die Strukturbildung als vorteilhaft erwiesen. Nach Abschluß der Reaktion muß das Produkt vom Chlorkohlenwasserstoff befreit und hydrophiliert werden. Dazu hat sich eine Waschung mit Methanol besonders bewährt. Die Synthese der Adsorberpolymeren nach dem erfindungsgemäßen Verfahren bietet folgende Vorteile: entgegen dem Stand der Technik, bei dem technisch schwer zugängliche Ausgangsstoffe z. B. bifunktionelle Verbindungen zur Nachvernetzung und niedrig vernetzte Ausgangspolymeren eingesetzt werden, die bei der Nachvernetzung zu Adsorbentien mit nicht optimalen Adsorptionskapazitäten je Volumeneinheit führen, werden jetzt technisch gut zugängliche chlormethylierte Polymere eingesetzt, die verbesserte Adsorptionskapazitäten, bezogen auf die Volumeneinheit, liefern. Dadurch werden nur etwa ein Drittel des Friedel-Crafts-Katalysators gegenüber dem Stand benötigt. Durch die geringere Quellung der Ausgangspolymeren ist weiterhin eine Inertmitteleinsparung bis zu etwa 50% möglich. Die erfindungsgemäß hergestellten Adsorberpolymeren weisen wesentlich höhere Oberflächen und damit Adsorptionskapazitäten, als die vergleichbaren kommerziellen Produkte, auf. Die Pharmakaadsorption konnte gegenüber herkömmlichen, für die Hämoperfusion eingesetzten Adsorberpolymeren bis um etwa 60% erhöht werden. Die Produkte zeichnen sich durch eine gute Hydrophilie aus und sind nach Trocknungs- oder Waschprozessen gut und direkt mit Wasser wieder benetzbar. Zur Verbesserung der Blutverträglichkeit ist es möglich, noch vorhandene Chlormethylgruppen alkalisch zu verseifen oder mit Polyolen bzw. Polyethylenglykolen zu veretheren. Vor dem Einsatz zur Hämoperfusion werden die Adsorberpolymeren konditioniert. Hierzu sind ein weiterer Reinigungsschritt, gekennzeichnet durch Waschprozesse mit organischen Lösungsmitteln wie Tetra, Aceton, Methanol, Toluol und Wasser, sowie ein Beschichtungsschritt mit z. B. Poly-(2-hydroxyethylenmethacrylat), Celluloseacetat, Kollodium oder Albumin zur besseren Blutkompatibilität und ein Sterilisationsschritt notwendig.

## **Patentanspruch:**

Verfahren zur Herstellung von hochporösen, zur Hämoperfusion einsetzbaren Adsorberpolymeren auf der Basis von vernetzten aromatischen Polymeren, gekennzeichnet dadurch, daß technische chlormethylgruppenhaltige Lösungsmittelfreie Divinylbenzen vernetzte Polystyrene in Gegenwart von quellenden Inertmitteln, vorzugsweise Chlorkohlenwasserstoffen und Friedel-Crafts-Katalysatoren nachvernetzt und anschließend vom Inertmittel befreit werden, wobei der Vernetzeranteil, bezogen auf Divinylbenzen, 2 bis 8 Ma.-% und der Substitutionsgrad an Chlormethylgruppen größer 0,4 beträgt und Produkte erhalten werden, die Oberflächen größer  $800\text{ m}^2/\text{g}$  und größer  $300\text{ m}^2/\text{ml}$  wasserfeuchten Adsorberpolymeren besitzen, deren mögliche, noch vorhandene Restchlormethylgruppen gegebenenfalls alkalisch verseift oder mit Polyolen bzw. Polyethylenglykolen veräthert werden, und vor dem Einsatz in der Hämoperfusion gereinigt, beschichtet und sterilisiert werden.

## **Anwendungsgebiet der Erfindung**

Bei der Behandlung von Patienten mit Funktionsausfall oder Funktionseinschränkung der Nieren, akuter Intoxikation, Funktionsausfall der Leber einschließlich des hepatorenalen Syndroms ist es möglich, das Blut von Schadstoffen, wie Giften und harnpflichtigen Substanzen, zu befreien. Diese Aufgabe ist durch Einsatz von Adsorberpolymeren mittels Hämoperfusion lösbar.

## **Charakteristik der bekannten technischen Lösungen**

Adsorberpolymere werden im allgemeinen durch Suspensionspolymerisation von Monomeren mit einem Vernetzungsmitte in Gegenwart inerter Stoffe hergestellt. Die Inertstoffe werden nach der Polymerisation wieder aus dem Polymeren entfernt und sind im Verein mit dem Vernetzer für den Grad der Porosität verantwortlich. Als verwendbare Inertmittel seien beispielsweise genannt aliphatische und aromatische Kohlenwasserstoffe, Alkohole, Ester, Ketone und lösliche Polymere. Nach diesem Prinzip ist die Porosität steuerbar, jedoch lassen sich Oberflächenwerte und Adsorptionskapazitäten bestimmter Adsorptionskohlen nicht erreichen (J. Seidl, Chem. prumysl 25 [50], 416-419). Weitere Syntheseprinzipien beschreiben daher andere Wege, um zu noch poröseren Adsorbentien mit verbesserten Adsorptionseigenschaften zu kommen. Das Prinzip der Nachvernetzung von Polymeren wird hierbei als Lösungsweg offenbart. In der US-PS 4.191.813 wird die nachträgliche Vernetzung von niedrig vernetzten Vinylbenzylchloridkopolymeren in Gegenwart von quellenden Inertmitteln durch Friedel-Crafts-Katalysatoren beschrieben.

Die US-PS 4.263.407 legt den Weg über gering vernetzte makroretikulare aromatische Polymere durch Nachvernetzung dar. Hierzu wird das Polymere in einem inerten Quellmittel, welches den Vernetzer in Form von polyfunktionellen Alkylierungs-, Acylierungs- oder Schwefelhalogeniden enthält, gequollen und in Gegenwart von Friedel-Crafts-Katalysatoren nachvernetzt. Davankov (Angew. Makromolekulare Chemie 91 [1980], 127-142, DD-PS 85.644) und DD-PS 125.824 beschreiben das gleiche Prinzip am Polystyren bzw. am Styren-Divinylbenzen-Kopolymeren bis 1 Mol-% Vernetzung. Neben polyfunktionellen Alkylierungs- und Acylierungsmitteln werden Monochloridmethylether eingesetzt. Die zitierten Verfahren besitzen Nachteile, die darin bestehen, daß bei der Synthese von Adsorberpolymeren mittels Nachvernetzung zum Teil technisch schwer zugängliche Ausgangsstoffe, wie das eingesetzte Vinylbenzylchlorid, die polyfunktionellen Vernetzer oder Polymere, die bis 1 Mol-% Divinylbenzenvernetzung enthalten, eingesetzt werden müssen. Für die Hämoperfusion werden bisher Adsorberpolymere eingesetzt, die nach Verfahren der Kopolymerisation von Vernetzungsmitteln in hohen Konzentrationen in Gegenwart von Inertmitteln hergestellt werden. Wie noch gezeigt wird, sind diese Produkte denen des erfindungsgemäßen Verfahrens in den Adsorptionskapazitäten eindeutig unterlegen.

## **Ziel der Erfindung**

Das Ziel der Erfindung ist ein möglichst einfaches Verfahren zur Herstellung von Adsorbentien mit hoher Oberfläche und verbesserten adsorptiven Eigenschaften bei der Hämoperfusion.

## **Darlegung des Wesens der Erfindung**

Die Aufgabe der Erfindung bestand darin, auf der Basis von technischen Vor- und Zwischenprodukten ein Verfahren zu entwickeln, welches der Zielstellung der Erfindung entspricht. Es wurde nun gefunden, daß man Adsorbentien mit entsprechend großer Oberfläche ( $> 800\text{ m}^2/\text{g}$ ) und verbesserten adsorptiven Eigenschaften für Pharmaka, Blutgiften und harnpflichtigen Substanzen herstellen kann, wenn man technische chlormethylgruppenhaltige Polymere, vorzugsweise Styren-Divinylbenzen-Kopolymere in Gegenwart von quellenden Inertmitteln nachvernetzt, wobei der Vernetzungsgrad 2 bis 8 Ma.-% an Divinylbenzen beträgt und der Substitutionsgrad an Chlormethylgruppen größer 0,4 (11,5% Cl), vorzugsweise 0,7 (17,8% Cl) ist.

**Beispiel 1:**

In einem Sulfierkolben, ausgerüstet mit Thermometer, Rückflußkühler und Rührer werden 100g eines chlormethylierten 3,5% vernetzten Styren-Divinylbenzen-Kopolymeren mit einem Chlorwert von 19,3% mit 275g Dichlorethan versetzt, 2h bei Raumtemperatur gequollen und danach mit 65g Aluminiumtrichlorid versetzt. Danach wird je eine Stunde bei 40, 50, 60 und 70°C und 20h bei 83–85°C gerührt. Das Gemisch wird mit Wasser hydrolysiert, mit Methanol und wieder mit Wasser gewaschen.

Das Produkt besitzt folgende Kennwerte:

Oberfläche: 1 080 m<sup>2</sup>/g  
Wassergehalt: 48,5%

Oberfläche je Volumeneinheit feuchter Adsorber: 312 m<sup>2</sup>/ml

**Beispiel 2:**

Analog Beispiel 1 werden 100g des gleichen chlormethylierten 3,5% vernetzten Styren-Divinylbenzen-Kopolymeren mit 320g Tetrachloräthan versetzt, 4h bei Raumtemperatur gequollen und danach mit 15ml Zinntetrachlorid versetzt und je eine Stunde bei 60, 70, 80, 90°C und weitere 10h bei 105°C gerührt. Das erkalte Produkt wird abgetrennt und mit Methanol, Methanol–Wasser 50:50 und Wasser gewaschen.

Das Produkt weist folgende Kennwerte auf:

Oberfläche: 1 155 m<sup>2</sup>/g  
Wassergehalt: 41,2%

Oberfläche je Volumeneinheit feuchter Adsorber: 460 m<sup>2</sup>/ml.

**Beispiel 3:**

In einem Sulfierkolben gleicher Ausstattung, wie in Beispiel 1, werden 550g 3,5% vernetztes chlormethyliertes Styren-Divinylbenzen-Kopolymeres mit einem Chlorwert von 18,3% eingetragen und mit 1650g Dichlorethan versetzt und 2h bei Raumtemperatur gerührt. Danach werden 200ml Zinntetrachlorid dosiert und je eine Stunde bei 40, 50, 60, 70°C und 15h bei 83–85°C gerührt. Das Reaktionsprodukt wird abgetrennt und mit Methanol, Methanol–Wasser 50:50 und Wasser gewaschen. Das Produkt wurde, wie folgt, analysiert:

Oberfläche: 1 361 m<sup>2</sup>/g  
Wassergehalt: 41,9%

Oberfläche je Volumeneinheit feuchter Adsorber: 573 m<sup>2</sup>/ml.

Ein nach diesem Beispiel hergestelltes Adsorberpolymeres wurde mit Aceton und 60°C heißem Wasser gewaschen und einem Pharmakaadsorptionstest unterzogen. Ein Vergleich mit anderen bei der Hämoperfusion eingesetzten Adsorbentien zeigt die folgende Zusammenstellung:

**Tabelle 1: Pharmakaadsorption nach 2 h Kontaktzeit**

| Adsorber-typ                         | Imipramin<br>(mg/ml) | Talinolol<br>(mg/ml) | Atropinsulfat<br>(mg/ml) | Gluthalimid<br>din<br>(mg/ml) | Dihydropyri- |
|--------------------------------------|----------------------|----------------------|--------------------------|-------------------------------|--------------|
| Hemoresin                            | 10,3                 | 9,4                  | 7,1                      | 8,4                           | 7,8          |
| Wofatit UH 91                        | 9,3                  | 3,8                  | 4,1                      | 11,9                          | 6,6          |
| Beispiel 3<br>(erfindungs-<br>gemäß) | 12,9                 | 9,05                 | 11,0                     | 12,7                          | 12,2         |

**BEST AVAILABLE COPY**



# NT SCHRIFT

REPUBLIC OF DEMOCRATICGERMAN **PATE**

(12) Economy patent

(19) **DD**(11) 249 , 274 ENDS

1 Patent law

gives in accordance with

5,17 paragraphs 4(51) C 08F257/02

A61 K 1/34

B 01J 20126

OFFICE F Ü R INVENTION being AND patent being

In the frame submitted by the applicant publishes

(21) WP C 08F / 290,550,5 (22) 26.05.86 (44) 02.09.87

(71) VEB chemistry combine bitter field, 4400 bitter fields, D D

(72) Feistel, Lothar, Dipl.-Chem.; Schwachula, Gerhard, Doz. Dr. Rer. Nat. Dip1.-Chem.; Reuter, Hans, Dr. rer. nat. Dipl.-Chem.; Klinkmann, heard, OMR prof. Dr. sc. Med. Dr. h. c.; Falkenhagen, Dieter, Dr. sc. med. Dipl.-Phys., DD

(54) Proceed z u r manufacture of Adsorberpolymeren fürd i e Hämoperfusion

(57) That Invention concerns a procedure to the manufacture of hochporösen Adsorberpolymeren, that in the Hämoperfusion usable ware. The Adsorberpolymeren are produced through after networking of Chlormethylgruppenhaltigen networked Polystyrenen in present of swelling Inertmitteln and Friedel-Crafts-catalysts and distance d e s Inertmittels as well as a follow-up treatment to the cleaning, Beschichtung and sterilization d e s material.

ISSN 0433-6461

4 Sides

REPUBLIC OF  
DEMOCRATICGERMAN **GODFATHER NT SCH of RIFT**

(1

2) Economy patent (19) **DD** (11)

**249274 ENDS**

Gives in accordance with 17 Paragraphs 1 patent law

4(51) C 08F 257/02

A 6,1K1/34

B 01J 20/26

OFFICEFor INVENTION being AND patent being

In that of that Frame of submitted applicants publishes

(21) WP C 08F/ 290,550,5 (22) 26.05.86

(44) 02.09.87

(71) VEB chemistry combine bitter field 4400 Bitter field, DD

(72) Feistel, Lothar, Dipl.-Chem.; Schwachula, Gerhard, Doz. Dr. rer. nat. Dipl.-Chem.; Reuter, Hans, Dr. rer. nat. Dipl.-Chem.; Klinkmann, heard, OMR prof. Dr. sc. med. Dr. h. c.; Falkenhagen, Dieter, Dr. sc. Med. Dipl.-Phys., DD

(54) Procedure to the manufacture of Adsorberpolymeren für die Hämoperfusion

(57) the invention concerns a procedure to the manufacture of hochporösen Adsorberpolymeren, that in the Hämoperfusion einsetzbar. The Adsorberpolymeren are produced through after networking of Chlormethylgruppenhaltigen networked Polystyrenen in present of swelling Inertmitteln and Friedel-Crafts-catalysts and distance of the Inertmittels as well as a follow-up treatment to the cleaning, Beschichtung and sterilization of the material.

**ISSN 0433-6461**

\$ Sides

Patent claim:

Verfahren to the manufacture of hochporösen, to Hämoperfusion einsetzbaren Adsorberpolymeren on the basis of networked aromatic Polymeren marked through it that technical chlormethylgruppenhaltige Lösungsmittelfreie Divinylbenzen networked Polystyrene in present of swelling Inertmitteln, preferably chlorine hydrocarbons and Friedel-Crafts-catalysts nachvernetzt und anschließend of the Inertmittel befreit werden, whereby the Vernetzeranteil, related on Divinylbenzen 2 BIS 8 Ma.-% and the Substitutionsgrad an chlorine methyl groups größer 0.4 beträgt und products received become, that possess surfaces more largely 800 m<sup>2</sup>/g and GRÖßER 300 m<sup>2</sup>/ml wasserfeuchten Adsorberpolymeren, deren possible, yet available remainder chlorine methyl groups if necessary alkalisch verseift or with Polyolen and/or Polyethylenglykolen veräthert werden, and before The use in the Hämoperfusion gereinigt, coats and sterilized become.

Use gift of the invention

In the treatment of patients with function loss or Funktionseinschränkung der never, acute intoxication  
It is function loss of the liver including the hepatorenalen syndrome possible the blood of pollutant, like poisons and urine compulsory substances, to free, is this task through use of Adsorberpolymeren by means of Hämoperfusion soluble.

Characteristic of the well known technical solutions

Adsorberpolymere become imallgemeinen through Suspensionspolymerisation Of Monomeren with a networking means in present inerter materials produced. The Inertstoffe are removed from after the Polymerisation again the Polymeren and are in the society with the Vernetzer for the degree of the Porositätverantwortlich. As an applicable Inertmittel, let be for example Aliphatische named and aromatic hydrocarbons, alcohols, Ester, Ketone undlösliche Polymere. After this principle, the Porositätsteuerbar is, however Oberflächenwerte und adsorption capacities do not let reach themselves certain adsorption coal (J.Seidl, Chem PRUMYSL25 [SO], 416-419). Further synthesis principles describe therefore other ways in order to come to yet more porous Adsorbentien mit improved adsorption characteristics. The principle of the after networking of Polymeren becomes herewith as a solution way open beard. In the US-HP 4,191,813, the retroactive networking becomes of low

Vinylbenzylchloridkopolymeren in present of swelling Inermitteln networked described through Friedel-Crafts-catalysts. The US-HP 4,263,407 übergering puts networked the way makroretikulare aromatic Polymere through after networking there.

To this the Polymere in an inerten source means becomes, which the Vernetzer in the form of polyfunktionellen Alkylierungs-, Acylierungs- or Schwefelhalogeniden contains swollen and in present of Friedel-Crafts-catalysts nachvernetzt. Davankov (Angew. Macro molecular chemistry 91[ 19801,127-142, DD-HP 85,644) and DD-HP 125.824 beschreiben that would be similar 'Prinzipam Polystyren and/or at the Styren-Divinylbenzen-Kopolymeren until 1 mol-% networking. Next to polyfunktionellen Alkylierungs- und Acylierungsmitteln, Monochloridmethylether are used. The quoted procedures possess exist disadvantages, diedarin, that in the synthesis of Adsorberpolymeren by means of after networking in part technically heavily accessible exit materials, as well as the used Vinylbenzylchlorid, the polyfunktionellen Vernetzer or Polymere, that until

1 Mol-% Divinylbenzenvernetzungenthalten, used will must. Für die Hämoperfusion werden bisher Adsorberpolymere used, that are produced after procedure of the Kopolymerisation by networking means in high concentrations in present by Inertmitteln. How yet shown becomes, these products, which unambiguously been subject the invention appropriate for procedure in the adsorption capacities, are.

#### Goal the invention

The goal of the invention is a possible stone specialty procedure adsorptiven characteristics improved to the Herstellung von Adsorbentien with

high Oberfläche und in the Hämoperfusion.  
being of the Erfinaung

#### Statement of the

The task of the invention existed therein to develop a procedure on the basis of technical before products and between products, which corresponds to the goal position of the invention. Ittungsfunden became, that man Adsorbentien with correspondingly large surface (>800m<sup>2</sup>/g) und verbesserten adsorptiven Characteristics für Pharmaka, blood poisons and urine compulsory substances produce can, if man technische chlormethylgruppenhaltige Polymere, preferably Styren-Divinylbenzen-Kopolymeren in present of swelling Inermitteln nachvernetzt, whereby the networking degrees 2 to 8 of Ma. -% at Divinylbenzen beträgt und of the Substitutionsgrad on

Chlorine methyl groups größer 0.4 (11.5% Cl), preferably 0.7, (17.8% Cl) is.

L- 7C-1-7

That procedure of the syntheses of the Ausgangspolymeren and that procedure of the Einführung der chlorine methyl groups are confessed. In the aromatic Polymeren, that serve as a basis für die Adsorber, it concerns products, that are produced by Perpolymerisation of a mixture out of one or several Monovinylverbindungen, one or several Polyvinylverbindungen with or without addition one or several kopolymerisierbarer polarer Vinylverbindungen and with or without addition by Inertstoffen. As an applicable Monovinylverbindungen would be named for example: Styren, replaced Styrene and Vinylnaphthalin. Preferred Polyvinylverbindungen are Divinyl benzene und Trivinylbenzene. Technical meaning of attained predominantly networked Styrene z. B. on the Basis von Styren and Divinylbenzen if necessary under addition of further polarer Monomerer, like Acrylsäureester und Acrylnitril and or felling and/or swelling Inertmitteln as well as z. B. aliphatischer or aromatic hydrocarbons. To the Erzielung of optimal Adsorberpolymerer is come from a Kopolymeren, that possesses erfundungsgemäß einen Divinylbenzengehalt of 2 until 8 ma.-%. The Einführung der chlorine methyl groups into such Polymere is in well known manner with Chlormethylierungsmitteln as well as Monochloridmethylether, Dichloridmethylether, mixture out of formaldehyde and/or formaldehyde delivering substances and chlorine hydrogen and/or more by more far addition of methanol and a chlorine donor as well as S0Cl2, CIS03H and S02C12 possible mixture out of Methylal and a chlorine donor are also usable.

A Polymeres replaced after such a Chlormethylierungsverfahren becomes after distance by surplus Chlormethylierungsmittel through washing with a suitable solvent, preferably methanol also großtechnisch the manufacture of fürden technical use of suitable Anionenaustauschern with a suitable Amin aminiert. One sets such a methanol damp Chlormethylat to the after networking in present of a Friedel-Crafts-catalyst and in present of a Inertmittels, z.B. Dichlorethan, in erhöhter Temperatur over, so erhält man to be sure nachvernetzte Polymere, that however with respect to its Porosität und surfaces oak the demands on a Polymeradsorber to the use in the Hämoperfusionentsprechen. The received nachvernetzten Polymeren show Oberflächenzwischen 50-600 m<sup>2</sup>/g. A technical Chlormethylat can be transported however surprisingly the necessary temperature increase a distance the as a detergent of the technical Chlormethylates used solvent, z.B. methanol on values <5 Ma. Tetrachloräthan.

That how above described, extensive lösungsmittelfreie chlormethylgruppenhaltige Ausgangspolymeres becomes, if compel in a further quantity of a halogenhaltigen hydrocarbon, like z.B. Dichlorethan or Tetrachloräthan, swollen, added a Friedel-Crafts-catalyst as well as Eisendreieckchlorid, 75°C herbeigeführt.

The swelling of the chlormethylgruppenhaltigen Polymeren in inertem chlorine hydrocarbon is in general after 1 to 4 hour in room temperature sufficiently whereby the type of the Inertmittels and that ratio of the Polymeren to the Inertmittel of decisive influence are on the Porosität und therewith on the final product characteristics. After the invention appropriate for procedure especially proved itself as Inertmittel Dichlorethan and Tetrachloräthan. Anderer Inertmittel are not excluded however. That/Das Polymeres to Inertmittel can be varied by the lower shot swelling, just yet networking.

The catalyst concentration can become in weiten Grenzen variiert and influences also the final product characteristics. So An unvollständige Nachvernetzung has a negative influence on the Porositätsbildung. Ist der catalyst share invention appropriate for on at least 20 Ma.-%, related on Polymeres, and the Chlormethylierungsgrad at least 0.4, preferably however 0.7, to select. The reaction temperature of 2 Until 20 h of favorable reaction parameters are. One gradually up heating of 30 to 60 minutes apiece über 40, 50, 60, 70 and 80°C that für die structure development as advantageous proved itself. After termination of the reaction, the Produkt vom chlorine hydrocarbon must free and become hydrophiliert. In addition a washing with methanol especially proved itself.

The synthesis of the Adsorberpolymeren after the invention appropriate for procedure bietet folgende advantages: contrary to the state of the technology, in the technically heavily accessible exit material z.B. Bifunktionelle connections to the after networking and low Ausgangspolymeres networked used become, that lead in the after networking to Adsorbentien with not optimal Adsorptionskapazitäten je volume units, now technically well accessible chlormethylierte Polymeren are used, that deliver improved adsorption capacities, bezogen auf the volume Ausgangspolymeren further a Inertmittel einsparung to about 50% possible.

That hergestellten Adsorberpolymeres invention appropriate for höhere Oberflächen und show substantially therewith

Adsorption capacities, als die comparison products of cash commercial, up. The Pharmaka adsorption could vis-à-vis conventional, für die Hämoperfusion eingesetzten Adsorberpolymeren until around about 60% erhöht werden. The products price themselves through a good Hydrophilie and are after drying or Waschprozessen good and direct with water again benetzbar.

Chlorine methyl groups possible yet available to the improvement the blood compatibility istes alkalisch to verseifen or with Polyolen and/or Polyethylenglykolen to verethern.

Before the use to the Hämoperfusion werden die Adsorberpolymeres conditions. To this a further cleaning step, marked through Waschprozesse with organic Lösungsmitteln wie Tetra, Aceton, methanol, Toluol and water, as well as a Beschichtungsschritt with z. B. Poly-(2-hydroxyethylenmethacrylat), Celluloseacetat, Kollodium or album to the better Blutkompatibilität und a sterilization step necessarily.

#### Example 1:

In a Sulfierkolben, ausgerüstet mit thermometer, reflux cooler and Rührer 1009 of a chlormethylierten 3.5% become networked Styren-Divinylbenzen-Kopolymeren with a chlorine value of 19.3% with 2759 Dichlorethan transfers, swollen 2 h in room temperature and after that with 65g Aluminiumtrichlorid transfers. After that an hour apiece becomes by 40 50, 60 and 70°C und 20 h in 83-85°C hergeführt. The mixture is washed with water hydrolysiert, with methanol and again with water. The product possesses following know values:

|               |                         |
|---------------|-------------------------|
| Oberfläche:   | 1,080 m <sup>2</sup> /g |
| water salary: | 48.5%                   |

Surface je Volumeneinheit of damp Adsorber: 312 m<sup>2</sup>/ml

#### Example 2:

1009 of the same chlormethylierten 3.5% become networked swollen by analogy example 1

Styren-Divinylbenzen-Kopolymeren with 3209 Tetrachloräthan versetzt, 4h in room temperature and transferred after that with 15ml Zinntrichlorid and an hour apiece in 60, 70, 80, 90°C and further 10 h in 105°C hergeführt. The erkalte product is detached and is washed with methanol, methanol-water 50:50 and water. The product shows following know values:

Surface: 1,155 m<sup>2</sup>/g  
water salary: 41.2%

Oberfläche je volume unit of damp Adsorber: 460m<sup>2</sup>/ml. Examples 3:

In a Sulfierkolben of same equipment, like in example 1, chlormethyliertes Styren- Divinylbenzen-Kopolymeres with a chlorine value of 18.3% are registered 5509,3.5% networked and are transferred with 1650g Dichlorethan and stirred will dose 2 h in room temperature after that 200ml Zinn-tetrachlorid and an hour apiece in 40,50,60,70°C and 15h by

83-85°C gerührt. Das Reaktionsprodukt wird detached and washed with methanol, methanol-water 50:50 and water. The product became how follows, analyzed:

Surface: 1361 m<sup>2</sup>/g.

**Water salary :**

41.9%

Surface je Volumeneinheit of damp Adsorber: 573m<sup>2</sup>/ml.

An Adsorberpolymeres produced after this example became with Aceton and 60°C heißem water washed and was subjected to a Pharmakaadsorptionstest. A shows other in the Hämoperfusion eingesetzten Adsorbentien compare to the following grouping:

Table 1: Pharmakaadsorption after 2 h of contact time

| Adsorber-<br>ndungs-<br>with) | Imipramin<br>din<br>(mg/ml) | Talinolol<br>(m d m l) | Atropinsulfat<br>(mg/ml) | Gluthalimid<br>(mg/ml) | Dihydropyri- tYPE<br>(mg/ml) Hemoresin<br>7.8 Wofatit UH91<br>6.6 BEISPIEL3 (erfi<br>12.2 in accordance |
|-------------------------------|-----------------------------|------------------------|--------------------------|------------------------|---|
|                               | 10.3                        | 9.4                    | 7.1                      | 8.4                    |   |
|                               | 9.3                         | 3.8                    | 4.1                      | 11.9                   |   |
|                               | 12.9                        | 9.05                   | 11.0                     | 12.7                   |   |

THIS PAGE BLANK (USPTO)

| DD 249 274 A1  | Machine translation of DD 249 274 A1   |  |
|--|--|--|
| <p>Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von hochporösen Adsorberpolymeren, die bei der Hämoperfusion einsetzbar sind. Die Adsorberpolymeren werden hergestellt durch Nachvernetzung von chlormethylgruppenhaltigen vernetzten Polystyrenen in Gegenwart von quellenden Inertmitteln und Friedel-Crafts-Katalysatoren und Entfernung des Inertmittels sowie einer Nachbehandlung zur Reinigung, Beschichtung und Sterilisierung des Materials.</p> <p>Patentspruch: Verfahren zur Herstellung von hochporösen, zur Hämoperfusion einsetzbaren Adsorberpolymeren auf der Basis von vernetzten aromatischen Polymeren, gekennzeichnet dadurch, daß technische chlormethylgruppenhaltige lösungsmittelfreie Divinylbenzen vernetzte Polystyrene in Gegenwart von quellenden Inertmitteln, vorzugsweise Chlorkohlenwasserstoffen und Friedel-Crafts-Katalysatoren nachvernetzt und anschließend vom Inertmittel befreit werden, wobei der Vernetzeranteil, bezogen auf Divinylbenzen, 2 bis 8 Ma.-% und der Substitutionsgrad an Chlormethylgruppen größer 0,4 beträgt und Produkte erhalten werden, die Oberflächen größer 800 m<sup>2</sup>/g und größer 300 m<sup>2</sup>/ml wasserfeuchten Adsorberpolymeren besitzen, deren mögliche, noch vorhandene Restchlormethylgruppen gegebenenfalls alkalisch verseift oder mit Polyolen bzw. Polyethylenglykolen veräthert werden, und vor dem Einsatz in der Hämoperfusion gereinigt, beschichtet und sterilisiert werden.</p> | <p>The invention concerns a procedure for the production of highly porous adsorbent polymers, which are applicable with the Haemoperfusion. Adsorbent polymers manufactured by Nachvernetzung of chlormethylgruppenhaltigen interlaced Polystyrenen in presence of pouring Inertmitteln and Friedel Crafts catalysts and distance Des Inertmittels as well as a subsequent treatment for the cleaning, coating and sterilization the Des of material.</p> <p>Patent claim: Procedure for the production of highly porous adsorbent polymers on the basis, applicable to the Haemoperfusion, of interlaced aromatic polymers, characterized by the fact that technical chlormethylgruppenhaltige solvent-free Divinylbenzen interlaced Polystyrene in presence of pouring inert means, chlorinated hydrocarbons and Friedel Crafts catalysts is preferably after-interlaced and afterwards from the inert means released, whereby the Vernetzeranteil, related to Divinylbenzen, amounts to 2 to 8 mA % and the substitution degrees at groups of chlorine methyls more largely 0,4 and will receive products the surfaces more largely 800 m<sup>2</sup>/g and more largely 300 m<sup>2</sup>/ml water-damp adsorbent polymers to possess, whose possible, still existing groups of remainder chlorine methyls are if necessary alkalinely soaped or veraethert with Polyolen and/or polyethylene glycols, and before the employment in the Haemoperfusion to be cleaned, coated and sterilized.</p> | <p>Area of application of the invention with the treatment of patients with loss of function or function restriction of the kidneys, acute intoxication, loss of function of the liver including the hepatorenalen syndrome is possible it, the blood of pollutants, like poisons and urine-requiring substances to release this task is solvable by use of adsorbent polymers by means of Haemoperfusion.</p> |

| Charakteristik der bekannten technischen Lösungen<br>Adsorberpolymere werden im allgemeinen durch<br>Suspensionspolymerisation von Monomeren mit einem<br>Vernetzungsmittel in Gegenwart inerter Stoffe hergestellt. Die<br>Inertstoffe werden nach der Polymerisation wieder aus dem<br>Polymeren entfernt und sind im Verein mit dem Vernetzer für den<br>Grad der Porosität verantwortlich. Als verwendbare Inertmittel<br>seien beispielsweise genannt aliphatische und aromatische<br>Kohlenwasserstoffe, Alkohole, Ester, Ketone und lösliche<br>Polymere. Nach diesem Prinzip ist die Porosität steuerbar, jedoch<br>lassen sich Oberflächenwerte und Adsorptionskapazitäten<br>bestimmter Adsorptionskohlen nicht erreichen (J. Seidl, Chem.<br>prumysl25 [SO], 41 6-419). Weitere Syntheseprinzipien<br>beschreiben daher andere Wege, um zu noch poröseren<br>Adsorbentien mit verbesserten Adsorptionseigenschaften zu<br>kommen. Das Prinzip der Nachvernetzung von Polymeren wird<br>hierbei als Lösungsweg offenbart. In der US-PS 4.191.813 wird die<br>nachträgliche Vernetzung von niedrig vernetzten<br>Vinylibenzylchloridkopolymeren in Gegenwart von quellenden<br>Inermitteln durch Friedel-Crafts-Katalysatoren beschrieben. | Machine translation of DD 249 274 A1<br>Characteristic of the well-known technical solutions of adsorbent<br>polymers are manufactured generally by suspension polymerization<br>by monomers with a cross linkage material in presence of inert<br>materials. The Inertstoffe is removed for polymers after the<br>polymerization again from that and is responsible in the association<br>with the Vernetzer for the degree of porosity. As usable inert means<br>are for example mentioned aliphatic and aromatic hydrocarbons,<br>alcohols, ester, Ketone and soluble polymers. According to this<br>principle porosity is controllable, however surface values and<br>adsorptivities of certain activated carbon cannot be reached (J. Seidl,<br>chem. one prumysl25 [ SO ], 41 6-419). Further synthesis principles<br>describe different ways in order to come to still more porous<br>Adsorbentien with improved adsorptive properties. The principle of<br>the Nachvernetzung of polymers is revealed here as solution method.<br>In US-HP of 4.191.813 additional cross-linking is described by low<br>interfaced Vinylbenzylchloridkopolymeren in presence of pouring<br>Inermitteln by Friedel Crafts catalysts. |
|---|---|
|---|---|

### DD 249 274 A1

Die US-PS 4.263.407 legt den Weg über gering vernetzte makroretikulare aromatische Polymere durch Nachvernetzung dar. Hierzu wird das Polymere in einem inerten Quellmittel, welches den Vernetzer in Form von polyfunktionellen Alkylierungs-, Acylierungs- oder Schwefelhalogeniden enthält, gequollen und in Gegenwart von Friedel-Crafts-Katalysatoren nachvernetzt. Davankov (Angew. Makromolekulare Chemie 91 [ 1980] 1,127-142, DD-PS 85.644) und DD-PS 125.824 beschreiben das gleiche Prinzip am Polystyren bzw. am Styren-Divinylbenzen-Kopolymeren bis 1 Mol-% Vernetzung. Neben polyfunktionellen Alkylierungs- und Acylierungsmitteln werden Monochloridmethylene eingesetzt. Die zitierten Verfahren besitzen Nachteile, die darin bestehen, daß bei der Synthese von Adsorberpolymeren mittels Nachvernetzung zum Teil technisch schwer zugängliche Ausgangsstoffe, wie das eingesetzte Vinylbenzylchlorid, die polyfunktionellen Vernetzer oder Polymere, die bis 1 Mol-% Divinylbenzenvernetzung enthalten, eingesetzt werden müssen. Für die Hämoperfusion werden bisher Adsorberpolymere eingesetzt, die nach Verfahren der Kopolymerisation von Vernetzungsmitteln in hohen Konzentrationen in Gegenwart von Inertmitteln hergestellt werden. Wie noch gezeigt wird, sind diese Produkte denen des erfindungsgemäßen Verfahrens in den Adsorptionskapazitäten eindeutig unterlegen.

### Machine translation of DD 249 274 A1

US-HP of 4.263.407 states the way of over small interlaced makroretikulare aromatic polymers by Nachvernetzung. For this that polymers in an inert source means, which the Vernetzer in the form of polyfunctional alkylating -, acylation or sulfur halides contains, one pours and in presence of Friedel Crafts catalysts one after-interlaces. Davankov (Angew. macromolecular chemistry 91 [ 1980] 1,127-142, DD-HP of 85.644) and DD-HP of 125.824 describes the same 'Prinzip' at the Polystyren and/or to Styren Divinylbenzen styren-Divinylbenzen-Kopolymeren to 1 mol % cross-linking. Beside polyfunctional alkylating and acylation means Monochloridmethylether are used. Quoted procedures possess disadvantages, those in exist that with the synthesis of adsorbent polymers by means of Nachvernetzung partially technically with difficulty accessible basic materials, as the assigned Vinyl benzyl chloride, which must be used polyfunctional Vernetzer or polymers, which contain Divinylbenzenvernetzung to 1 mol %. For the Haemoperfusion so far adsorbent polymers are used, which are manufactured in procedures of the Kopolymerisation by cross linkage materials in high concentrations in presence of Inertmitteln. As is still shown, these products are clearly undertaken for those of the procedure according to invention in the adsorptivities.

| Ziel der Erfindung Das Ziel der Erfindung ist ein möglichst einfaches Verfahren zur Herstellung von Adsorbentien mit hoher Oberfläche und verbesserten adsorptiven Eigenschaften bei der Hämoperfusion. . Darlegung des Wesens der Erfindung Die Aufgabe der Erfindung bestand darin, auf der Basis von technischen Vor- und Zwischenprodukten ein Verfahren zu entwickeln, welches der Zielstellung der Erfindung entspricht. Es wurde nun gefunden, daß man Adsorbentien mit entsprechend großer Oberfläche (> 800m <sup>2</sup> /g) und verbesserten adsorptiven Eigenschaften für Pharmaka, Blutgiften und harmpflichtigen Substanzen herstellen kann, wenn man technische chlormethylgruppenhaltige Polymere, vorzugsweise Styren-Divinyl benzen-Kopolymere in Gegenwart von quellenden Inhermitteln nachvernetzt, wobei der Vernetzungsgrad 2 bis 8 Ma.-% an Divinylbenzen beträgt und der Substitutionsgrad an Chlormethylgruppen größer 0,4 (11,5% Cl), vorzugsweise 0,7 (17,8% Cl) ist. | Machine translation of DD 249 274 A1<br>A goal of the invention the goal of the invention is as simple a procedure for the production of Adsorbentien with high surface and improved adsorbates as possible characteristics with the Haemoperfusion.. Statement of the nature of the Erfindung the invention consisted of developing on the basis of technical pre and intermediate products a procedure which corresponds to the goal of the invention. It was now found that one can manufacture Adsorbentien with surface (800m <sup>2</sup> /g), large according to, and improved adsorbates characteristics for medicines, blood poisons and urine-requiring substances, if one after-interlaces technical chlormethylgruppenhaltige polymers, preferably Styren Divinyl of benzen benzen-Kopolymere in presence of pouring Inhermitteln, whereby the cross-linking degree of 2 to 8 mA % at Divinylbenzen amounts to and is larger the substitution degree at groups of chlorine methyls 0,4 (11,5% Cl), preferably 0,7 (17,8% Cl). |
|--|---|
|--|---|

**DD 249 274 A1**

Die Verfahren der Synthesen der Ausgangspolymeren und die Verfahren der Einführung der Chlormethylgruppen sind bekannt. Bei den aromatischen Polymeren, die als Basis für die Adsorber dienen, handelt es sich um Produkte, die durch Peripolymerisation eines Gemisches aus einem oder mehreren Monovinylverbindungen, einer oder mehrerer Polyvinylverbindungen mit oder ohne Zusatz einer oder mehrerer kopolymerisierbarer polarer Vinylverbindungen und mit oder ohne Zusatz von Inertstoffen hergestellt werden. Als verwendbare Monovinylverbindungen seien beispielsweise genannt: Styren, substituierte Styrene und Vinylnaphthalin. Bevorzugte Polyvinylverbindungen sind Divinylbenzene und Trivinylbenzene. Technische Bedeutung erlangten vorwiegend vernetzte Styrene z. B. auf der Basis von Styren und Divinylbenzen gegebenenfalls unter Zusatz weiterer polarer Monomerer, wie Acrylsäureester und Acrylnitril und/oder fallenden bzw. quellenden Inertmitteln wie z. B. aliphatischer oder aromatischer Kohlenwasserstoffe. Zur Erzielung optimaler Adsorberpolymerer wird von einem Kopolymeren ausgegangen, das erfundungsgemäß einen Divinylbenzengehalt von 2 bis 8 Ma.-% besitzt. Die Einführung der Chlormethylgruppen in solche Polymere ist in bekannter Weise mit Chlormethylierungsmitteln wie Monochlormethylether, Dichlormethylether, Gemischen aus Formaldehyd bzw. Formaldehyd liefernden Substanzen und Chlorwasserstoff bzw. bei weiterem Zusatz von Methanol und einem Chlorspender wie S0C12, CIS03H und S02C12 möglich. Gemische aus Methylal und einem Chlorspender sind ebenfalls einsetzbar.

**Machine translation of DD 249 274 A1**

The procedures of the syntheses that output polymers and those-proceed the introduction of groups of chlorine methyls are well-known. With the aromatic polymers, which serve as basis for the adsorbents, it concerns products, which are manufactured by peripolymerisation of a mixture from one or more Monovinylverbindungen, one or several Polyvinylverbindungen with or without additive of one or several kopolymerisierbarer polar Vinylverbindungen and with or without additive of Inertstoffen. As usable Monovinylverbindungen are for example mentioned: Styren, substituted Styrene and Vinylnaphthalin. Preferential Polyvinylverbindungen is Divinyl benzene and Trivinylbenzene. Technical meaning if necessary predominantly interlaced Styrene attained e.g. on the polar Monomerer further basis of Styren and Divinylbenzen under additive, like acrylic acid esters and acrylonitrile and/or fallenden and/or pouring Inertmitteln e.g. aliphatic or aromatic hydrocarbons. For the achievement of optimal adsorbent-polymere from kopolymeren one proceeds, which according to invention possesses a Divinylbenzengehalt from 2 to 8Ma. %. The introduction of groups of chlorine methyls to such polymers is possible in well-known way with Chlormethylierungsmitteln such as Monochlormethylether, Dichlormethylether, mixtures from formaldehyde and/or formaldehyde supplying substances and hydrogen chloride and/or with further additive of methanol and a chlorine donor such as S0C12, CIS03H and S02C12. Mixtures from Methylal and a chlorine donor are likewise applicable.

**DD 249 274 A1**

Ein nach solch einem Chlormethylierungsverfahren substituiertes Polymeres wird nach Entfernung von überschüssigem Chlormethylierungsmittel durch Waschen mit einem geeigneten Lösungsmittel, vorzugsweise Methanol, auch großtechnisch zur Herstellung von für den technischen Einsatz geeigneten Anionenaustauschern mit einem geeigneten Amin aminiert. Setzt man ein solches methanolfeuchtes Chlormethylat zur Nachvernetzung in Gegenwart eines Friedel-Crafts-Katalysators und in Gegenwart eines Inertmittels, z. B. Dichlorethan, bei erhöhter Temperatur um, so erhält man zwar nachvernetzte Polymere, die aber hinsichtlich ihrer Porosität und Oberfläche nicht den Anforderungen an einen Polymeradsorber zum Einsatz in der Hämoperfusion entsprechen. Die erhaltenen nachvernetzten Polymeren weisen Oberflächen zwischen 50-600 m<sup>2</sup>/g auf. Ein technisches Chlormethylat lässt sich aber überraschender Weise erfundungsgemäß dann in einem hochwirksamen Adsorber durch Nachvernetzung überführen, wenn vor der Zugabe des Friedel-Crafts-Katalysators und vor der notwendigen Temperaturerhöhung eine Entfernung des als Waschmittel des technischen Chlormethylates verwendeten Lösungsmittels, z. B. Methanol auf Werte <5 Ma.-% erfolgt, indem das Lösungsmittel entweder durch Trocknung oder durch Verdrängung mit einem Chlorkohlenwasserstoff, vorzugsweise Dichlorethan oder Tetrachloräthan, entfernt wird.

**Machine translation of DD 249 274 A1**

A polymere substituted after such a Chlormethylierungsverfahren after distance of surplus Chlormethylierungsmittel by washing with a suitable solvent, methanol is preferably aminiert, also industrially for the production of anion exchangers with a suitable amine, suitable for the technical employment. If one converts such methanol-damp Chlormethylat to the Nachvernetzung in presence of a Friedel Crafts catalyst and in present one Inertmittels, e.g. Dichlorethan, at increased temperature, then one receives after-interlaced polymers, which correspond not to the requirements however regarding its porosity and surface to a polymer adsorbent to the employment in the Haemoperfusion. Received after-interlaced polymers exhibit surfaces between 50-600 m<sup>2</sup>/g. A technical Chlormethylat can be transferred however to surprising way then according to invention in a highly effective adsorbent by Nachvernetzung, if before the addition of the Friedel Crafts catalyst and before the necessary rise in temperature a distance of the solvent used as detergents of the technical Chlormethylates, z. B. methanol on values

| DD 249 274 A1   | Machine translation of DD 249 274 A1   |
|---|--|
| <p>Das, wie oben beschrieben, weitgehend lösungsmittelfreie chlormethylgruppenhaltige Ausgangspolymeren wird, wenn nötig, in einer weiteren Menge eines halogenhaltigen Kohlenwasserstoffs, wie z. B. Dichlorethan oder Tetrachloräthan, gequollen, ein Friedel-Crafts-Katalysator wie Eisendreieckchlorid, Zimntetrachlorid oder Aluminiumtrichlorid zugesetzt und die Nachvernetzung bei gleichzeitiger Porositätsbildung bei Temperaturen größer 75°C herbeigeführt.</p> <p>Die Quellung des chlormethylgruppenhaltigen Polymeren in inertem Chlorkohlenwasserstoff ist im allgemeinen nach 1 bis 4 Stunden bei Zimmertemperatur ausreichend, wobei die Art des Inertmittels und das Verhältnis des Polymeren zum Inertmittel von entscheidendem Einfluß auf die Porosität und damit auf die Endprodukteigenschaften sind. Nach dem erfundungsgemäßen Verfahren haben sich als Inertmittel Dichlorethan und Tetrachloräthan besonders bewährt. Andere Inertmittel sind jedoch nicht ausgeschlossen. Das Verhältnis Polymeres zu Inertmittel kann von der Unterschußquellung, gerade noch rührbar, bis zur Überschußquellung bei sehr guter Rührfähigkeit variiert werden. Die Quellbarkeit ist vom Chlormethylierungsgrad und der Ausgangsvernetzung abhängig.</p> | <p>That, as described above, to a large extent solvent-free chlormethylgruppenhaltige output polymers becomes, if necessary, in a further quantity of a halogenhaltigen hydrocarbon, e.g. Dichlorethan or Tetrachloräthan, poured, a Friedel Crafts catalyst such as iron three-chloride, tin tetrachloride or aluminum tri chloride added and the Nachvernetzung with simultaneous Porositätsbildung at temperatures more largely 75°C caused.</p> <p>The swelling chlormethylgruppenhaltigen polymers in inert chlorinated hydrocarbon is generally sufficient after 1 to 4 hours at room temperature, whereby the kind of the inert means and those relationship polymers to Inertmittel from crucial influence on porosity and thus on the final product characteristics are. In the procedure according to invention as inert means Dichlorethan and Tetrachloräthan particularly worked. Other inert means are not impossible however. Das Verhältnis polymere too Inertmittel can be varied by the deficiency swelling, straight still agitatable, up to the surplus swelling with very good agitating ability. The swelling capability depends on the Chlormethylierungsgrad and output cross-linking.</p> |

**DD 249 274 A1**

Die Katalysatorkonzentration kann in weiten Grenzen variiert werden und beeinflußt ebenfalls die Endprodukteigenschaften. So hat eine unvollständige Nachvernetzung einen negativen Einfluß auf die Porositätsbildung. Erfindungsgemäß ist der Katalysatoranteil auf mindestens 20 Ma.-%, bezogen auf Polymeres, und der Chlormethylierungsgrad mindestens 0,4, vorzugsweise jedoch 0,7, zu wählen. Die Reaktionstemperatur und Reaktionszeiten sind ebenfalls von Einfluß und die Endprodukteigenschaften, wobei Temperaturen zwischen 75 bis 120°C und Reaktionszeiten von 2 bis 20 h günstige Reaktionsparameter sind. Eine stufenweise Aufheizung von je 30 bis 60 Minuten über 40,50,60,70 und 80°C hat sich für die Strukturbildung als vorteilhaft erwiesen. Nach Abschluß der Reaktion muß das Produkt vom Chlorkohlenwasserstoff befreit und hydrophiliert werden. Dazu hat sich eine Waschung mit Methanol besonders bewährt.

Die Synthese der Adsorberpolymeren nach dem erfundungsgemäßen Verfahren bietet folgende Vorteile: entgegen dem Stand der Technik, bei dem technisch schwer zugängliche Ausgangsstoffe z. B. bifunktionelle Verbindungen zur Nachvernetzung und niedrig vernetzte Ausgangspolymeren eingesetzt werden, die bei der Nachvernetzung zu Adsorbentien mit nicht optimalen Adsorptionskapazitäten je Volumeneinheit führen, werden jetzt technisch gut zugängliche chlormethylierte Polymere eingesetzt, die verbesserte Adsorptionskapazitäten, bezogen auf die Volumeneinheit, liefern. Dadurch werden nur etwa ein Drittel des Friedel-Crafts-Katalysators gegenüber dem Stand benötigt. Durch die geringere Quellung der Ausgangspolymeren ist weiterhin eine Inertmittelleinsparung bis zu etwa 50% möglich.

**Machine translation of DD 249 274 A1**

The catalyst concentration can be varied within a wide range and affected likewise the final product characteristics. So an incomplete Nachvernetzung has a negative influence on the porosity formation. The catalyst portion on at least 20 mA % is according to invention to select related to polymeres, and the Chlormethylierungsgrad at least 0,4, preferably however 0,7. The reaction temperature and response times are likewise of influence and final product self-sheep, whereby temperatures between 75 to 120°C and response times from 2 to 20 h favorable reaction parameters are. A gradual heating from 40 to 80°C proved for the structure formation as favourable. After conclusion of the reaction the product must be released and hydrophiliert from the chlorinated hydrocarbon. In addition a washing with methanol particularly worked.

The synthesis that adsorbent polymers in the procedure according to invention offers the following advantages: against the state of the art, with which technically with difficulty accessible basic materials e.g. bifunctional connections to the Nachvernetzung and low interaced Adsorbentien with not optimal adsorptivities for each unit volume, now improved adsorptivities, related to the unit volume, to supply. Thus only about a third of the Friedel Crafts catalyst in relation to the conditions are needed. By the smaller swelling that output polymers is further one Inertmittelleinsparung possible up to approximately 50%.

| DD 249 274 A1   | Machine translation of DD 249 274 A1   |
|---|--|
| <p>Die erfundungsgemäß hergestellten Adsorberpolymere weisen wesentlich höhere Oberflächen und damit Adsorptionskapazitäten, als die vergleich baren kommerziellen Produkte, auf. Die Pharmakaadsorption konnte gegenüber herkömmlichen, für die Hämoperfusion eingesetzten Adsorberpolymeren bis um etwa 60% erhöht werden. Die Produkte zeichnen sich durch eine gute Hydrophilie aus und sind nach Trocknungs- oder Waschprozessen gut und direkt mit Wasser wieder benetzbar.</p> <p>Zur Verbesserung der Blutverträglichkeit ist es möglich, noch vorhandene Chlormethylgruppen alkalisch zu verseifen oder mit Polyolen bzw. Polyethylenglykolen zu verethern. Vor dem Einsatz zur Hämoperfusion werden die Adsorberpolymere konditioniert. Hierzu sind ein weiterer Reinigungsschritt, gekennzeichnet durch Waschprozesse mit organischen Lösungsmitteln wie Tetra, Aceton, Methanol, Toluol und Wasser, sowie ein Beschichtungsschritt mit z. B. Poly-(2-hydroxyethylmethacrylat), Celluloseacetat, Kollodium oder Albumin zur besseren Blutkompatibilität und ein Sterilisationsschritt notwendig.</p> | <p>According to invention manufactured the adsorbent polymers exhibit substantially higher surfaces and thus adsorptivities, than the comparison cash commercial products. The medicine adsorption could opposite conventional, for which Haemoperfusion used adsorbent polymers to around approximately 60% are increased. The products are characterised by a good Hydrophilie and are wettable after drying or wash processes well and directly with water again.</p> <p>For the improvement of the blood compatibility it is possible to soap or etherify with Polyolen and/or polyethylene glycols still existing groups of chlorine methyls alkalinely. Before the employment to the Haemoperfusion the adsorbent polymers are conditioned. For this are characterized a further cleaning step, by wash processes by organic solvents wie Tetra, acetone, methanol, Toluol and water, as well as a coating step with e.g. Poly (2 hydroxyethylmethacrylat), celluloseacetat, collodion or albumin necessary for the better blood compatibility and a sterilization step.</p> |

| DD 249 274 A1   | Machine translation of DD 249 274 A1  |
|---|---|
| <p>Beispiel 2: Analog Beispiel 1 werden 1009 des gleichen chlormethylierten 3,5% vernetzten Styren-Divinylbenzen-Kopolymeren mit 3209 Tetrachloräthan versetzt, 4h bei Raumtemperatur gequollen und danach mit 15ml Zinnetetrachlorid versetzt und je eine Stunde bei 60,70,80,90°C und weitere 10 h bei 105°C gerührt. Das erkaltete Produkt wird abgetrennt und mit Methanol, Methanol-Wasser 50:50 und Wasser gewaschen. Das Produkt weist folgende Kennwerte auf: Oberfläche: 1 155 m2/g Wassergehalt: 41,2 Yo Oberfläche je Volumeneinheit feuchter Adsorber: 460m2/ml.</p> <p>Beispiel 3: In einem Sulfierkolben gleicher Ausstattung, wie in Beispiel 1, werden 5509 3,5% vernetztes chlormethyliertes Styren-Divinylbenzen-Kopolymeres mit einem Chlorwert von 18,3% eingetragen und mit 1650g Dichlorethan versetzt und 2 h bei Raumtemperatur gerührt. Danach werden 200ml Zinnetetrachlorid dosiert und je eine Stunde bei 40,50,60,70°C und 15h bei 83-85°C gerührt. Das Reaktionsprodukt wird abgetrennt und mit Methanol, Methanol-Wasser 50:50 und Wasser gewaschen. Das Produkt wurde, wie folgt, analysiert: Oberfläche: 1361 m2/g. Wassergehalt: 41,9 Yo Oberfläche je Volumeneinheit feuchter Adsorber: 573m2/ml. Ein nach diesem Beispiel hergestelltes Adsorberpolymeres wurde mit Aceton und 60°C heißem Wasser gewaschen und einem Pharmakaadsorptionstest unterzogen. Ein Vergleich mit anderen bei der Hämoperfusion eingesetzten Adsorbentien zeigt die folgende Zusammenstellung:</p> <p>Tabelle 1: Pharmakaadsorption nach 2 h Kontaktzeit Adsorber-Imipramin Talinol Atropinsulfat Gluthalimid Dihydropyri- tYP din Hemoresin 10,3 9,4 7,1 8,4 7,8 Wofatit UH 91 9,3 3,8 4,1 11,9 6,6 Beispiel 3 (erfi ndu ngs- 12,9 9,05 11,0 12,7 12,2 gemäß) (mg/ml) (mdml) (mg/ml) (mg/ml) (mg/ml)</p> | <p>Example 2: Similar to example 1 1009 same chlormethylierten 3,5% interlaced Styren Divinylbenzen styren-Divinylbenzen-Kopolymeren with 3209 Tetrachloroethane, 4h at ambient temperature pour and after it with 15ml tin tetrachloride are shifted and per one hour with 60,70,80,90°C and further 10 h are shifted with 105°C agitated. The product cooled off is separated and washed with methanol, methanol water 50:50 and water. The product exhibits the following characteristic values: Surface: 1,155 m2/g water content: 41,2 Yo surface for each unit volume of damp adsorbents: 460m2/ml.</p> <p>Example 3: In a Sulfierkolben of same equipment, as in example 1, 5509 3,5% interlaced of chlormethyliertes Styren Divinylbenzen styren-Divinylbenzen-Kopolymeres with a chlorine value of 18,3% is registered and shifted with 1650g Dichlorethan and agitated 2 h at ambient temperature. Afterwards 200ml tin tetrachloride are proportioned and one with each with 40,50,60,70°C and 15h with 83-85°C is agitated. That is separated and washed with methanol, methanol water 50:50 and water. The product was analyzed, as follows: Surface: 1361 m2/g. Water content: 41,9 Yo surface for each unit volume of damp adsorbents: 573m2/ml. A adsorbent-polymer manufactured after this example was washed to hot water with acetone and 60°C and submitted to a medicine adsorption test. A comparison with other with the Haemoperfusion used Adsorbentien shows the following composition:</p> <p>Table 1: Medicine adsorption after 2 h time of contact adsorbent Imipramin Talinol atropine sulfate Gluthalimid Dihydropyri type DIN Hemoresin 10,3 9,4 7,1 8,4 7,8 Wofatit UH 91 9,3 3,8 4,1 11,9 6,6 example 3 (erfi ndu ngs- 12,9 9,05 11,0 12,7 12,2 in accordance with 12,2) (mg/ml) (mdml) (mg/ml) (mg/ml) (mg/ml)</p> |

(54) procedure for the production of adsorbent polymers for the Haemoperfusion

(57) the invention concerns a procedure for the production of highly porous adsorbent polymers, which are applicable with the Haemoperfusion. Adsorbent polymers manufactured by Nachvernetzung of chlormethylgruppenhaltigen interlaced Polystyrenen in presence of pouring inert funds and Friedel Crafts catalysts and distance of the inert fund as well as a subsequent treatment for the cleaning, coating and sterilization of the material.

(54) procedure for the production of adsorbent polymers for the Haemoperfusion

(57) the invention concerns a procedure for the production of highly porous adsorbent polymers, which are applicable with the Haemoperfusion. Adsorbent polymers manufactured by Nachvernetzung of chlormethylgruppenhaltigen interlaced Polystyrenen in presence of pouring inert funds and Friedel Crafts catalysts and distance of the inert fund as well as a subsequent treatment for the cleaning, coating and sterilization of the material.

Patent claim:

Procedure for the production of highly porous adsorbent polymers on the basis, applicable to the Haemoperfusion, of interlaced aromatic polymers, characterized by the fact that technical chlormethylgruppenhaltige solvent-free Divinylbenzen interlaced Polystyrene in presence of pouring inert funds, chlorinated hydrocarbons and Friedel Crafts catalysts is preferably after-interlaced and afterwards from the inert fund exempted, whereby the Vernetzeranteil, related to Divinylbenzen, consists of 2 to 8 mA % and the substitution degrees at groups of chlorine methyls more largely 0.4 and will preserve products the surfaces more largely 800m<sup>2</sup>/g and more largely 300m<sup>2</sup>/ml water-damp adsorbent polymers to possess, whose possible, still existing groups of remainder chlorine methyls are if necessary alkalinely soaped or veraethert with Polyolen and/or polyethylene glycols, and before the use in the Haemoperfusion to be cleaned, coated and sterilized.

Area of application of the invention

With the treatment of patients with loss of function or function restriction of the kidneys, for acute intoxication, loss of function of the liver including hepatorenalenSyndroms it is possible, the blood of pollutants, like poisons and urine-requiring substances to exempt. This task is solvable by use of adsorbent polymers by means of Haemoperfusion.

Characteristics of the well-known technical solutions

of adsorbent polymers are manufactured generally by suspension polymerization by monomers with a cross

linkage material in presence of inert materials. The inert materials are removed for polymers after the polymerization again from that and are responsible in the association with the Vernetzer for the degree of porosity. As usable inert funds are for example referred to aliphatic and aromatic hydrocarbons, alcohols, ester, Ketone and soluble polymers. According to this principle porosity is controllable, however surface values and adsorptivities of certain activated carbon cannot be achieved (J.Seidl, chem. one prumysl 25 [ 50 ], 416-419). Further synthesis principles describe different ways in order to come to still more porous Adsorbentien with improved adsorptive properties. The principle of the Nachvernetzung of polymers is revealed here as solution method. In US-HP of 4.191.813 subsequent cross-linking is described by low interlaced Vinylbenzylchloridkopolymeren in presence of pouring Inermitteln by Friedel Crafts catalysts.

US-HP of 4.263.407 states the way of over small interlaced makroretikulare aromatic polymers by Nachvernetzung. For this that polymers in an inert source fund, which the Vernetzer in the form of polyfunctional alkylating -, acylation or sulfur halides contains, one pours and in presence of Friedel Crafts catalysts one after-interlaces. Davankov (Angew. macromolecular chemistry 91 [ 1980 ], 127-142, dd-HP of 85,644) and dd-HP of 125,824 describe the same "principle at the Polystyren and/or to Styren Divinylbenzen styren-Divinylbenzen-Kopolymeren to 1 mol % cross-linking. Beside polyfunctional alkylating and acylation funds Monochloridmethylether are assigned. Quoted procedures possess disadvantages, which of it consist that with the synthesis of adsorbent polymers by means of Nachvernetzung partially technically with difficulty accessible basic materials, as the assigned Vinylbenzylchlorid, which must be assigned polyfunctional Vernetzer or polymers, which contain Divinylbenzenvernetzung to 1 mol %. For the Haemoperfusion so far adsorbent polymers are used, which are manufactured in procedures of the kopolymerisation by cross linkage materials in high concentrations in presence of inert funds. As is still shown, these products are clearly underlaid for those of the procedure according to invention in the adsorptivities.

#### A goal of the invention

The goal of the invention is as simple a procedure for the production of Adsorbentien with high surface and improved adsorbates as possible characteristics with the Haemoperfusion.

#### Statement of the nature of the invention

the task of the invention consisted of developing on the basis of technical pre and intermediate products a procedure which

corresponds to the goal of the invention.

It was now found that one can manufacture Adsorbentien with surface large according to ( $> 800 \text{ m}^2/\text{g}$ ) and improved adsorbates characteristics for medicines, blood poisons and urine-requiring substances, if one na.chvernetzt technical chlormethylgruppenhaltige polymers, preferably Styren Divinylbenzen styren-Divinylbenzen-Kopolymere in presence of pouring Inermitteln, whereby the cross-linking degree of 2 to 8 mA % an Divinylbenzen consists of and the substitution degree at groups of chlorine methyls more largely 0.4 (11.5% Cl), preferably 0.7 (17.8% CD is.

The procedures of the syntheses that output polymers and the procedures of the introduction of groups of chlorine methyls are well-known. With the aromatic polymers, which serve as basis for the adsorbents, it concerns products, which are manufactured by perlpolymerisation of a mixture from one or more Monovinylverbindungen, one or several Polyvinylverbindungen with or without additive of one or several kopolymerisierbarer polar Vinylverbindungen and with or without additive of inert materials. As usable Monovinylverbindungen are for example referred to: Styren, substituted Styrene and Vinylnaphthalin.

Preferential Polyvinylverbindungen is DivinylbenzeneundTrivinylbenzene. Technical meaning predominantly interlaced Styrene attained e.g. on the basis of Styren and Divinylbenzen if necessary under additive further polar Monomerer, like acrylic acid esters and acrylonitrile and/or faellenden and/or pouring inert funds e.g. aliphatic or aromatic hydrocarbons. For the achievement of optimum adsorbent-polymere from kopolymeren one proceeds, which according to invention possesses a Divinylbenzengehalt of 2 bis8Ma. %. The introduction of groups of chlorine methyls to such polymers is possible in well-known way with Chlormethylierungsmitteln such as Monochlordinmethylether, Dichlordinmethylether, mixtures from formaldehyde and/or formaldehyde supplying substances and hydrogen chloride and/or with further additive of methanol and a chlorine donor such as  $\text{SOCl}_2$ ,  $\text{CISO}_3\text{H}$  and  $\text{SC}^{\wedge}\text{C}^{\wedge}$ . Mixtures from Methylal and a chlorine donor are likewise applicable.

A polymere substituted after such a Chlormethylierungsverfahren after distance of surplus Chlormethylierungsmittel by washing with a suitable solvent, methanol is preferably aminiert, also industrially for the production of anion exchangers with a suitable amine, suitable for the technical use. If one converts such methanol-damp Chlormethylat to the Nachvernetzung in presence of a Friedel Crafts catalyst and in presence of an inert fund, e.g. Dichlorethan, at increased temperature, then one preserves after-interlaced polymers, which correspond not to the demands however regarding its porosity and surface to a polymer adsorbent to the use in the Haemoperfusion. Preserved after-interlaced polymers exhibit surfaces between 50-600  $\text{m}^2/\text{g}$ . A technical Chlormethylat can be transferred

however to surprising way then according to invention in a highly effective adsorbent by Nachvernetzung, if before the addition of the Friedel Crafts catalyst and before the necessary rise in temperature a distance of the solvent used as detergents of the technical Chlormethylates is e.g. affected, methanol on values < 5 mA %, as the solvent is removed either by drying process or by displacement with a chlorinated hydrocarbon, preferably Dichlorethan oder Tetrachloraethan.

That, as described above, to a large extent solvent-free chlormethylgruppenhaltige output polymers becomes, if necessary, in a further quantity of a halogenhaltigen hydrocarbon, e.g. Dichlorethan or Tetrachloraethan, poured, a Friedel Crafts Katalysator wie iron three-chloride, tin tetrachloride or aluminum tri chloride added and the Nachvernetzung during simultaneous porosity constitution at temperatures more largely 75°C caused.

The swelling chlormethylgruppenhaltigen polymers in inert chlorinated hydrocarbon is generally sufficient after 1 to 4 hours at room temperature, whereby the kind of the inert fund and the circumstance polymers to the inert fund of crucial effect on porosity and thus on the final product characteristics are. In the procedure according to invention as inert funds Dichlorethan and Tetrachloraethan particularly worked. Other inert funds are not impossible however. The circumstance polymere to inert fund can be varied by the deficiency swelling, straight still agitatable, up to the surplus swelling with very good agitating ability. The swelling capability depends on the Chlormethylierungsgrad and output cross-linking.

The catalyst concentration can be varied within far borders and affected likewise the final product characteristics. So an incomplete Nachvernetzung has a negative effect on the porosity constitution.

The catalyst portion on at least 20 mA % is according to invention to select related to polymere, and the Chlormethylierungsgrad at least 0.4, preferably however 0.7. The reaction temperature and response times are likewise of effect and the final product characteristics, whereby temperatures between 75 to 120°C und response times from 2 to 20h are favorable reaction parameters. A gradual heating from ever 30 to 60 minutes over 40, 50, 60, 70 and 80°C proved for the structure constitution as favourable. After deal of the reaction the product must be exempted and hydrophiliert from the chlorinated hydrocarbon. In addition a washing with methanol particularly worked.

The synthesis that adsorbent polymers in the procedure according to invention offers the following benefits: against the state of the art, with which technically with difficulty accessible basic materials e.g. bifunctional connections to

the Nachvernetzung and low interlaced output polymers are assigned, which lead with the Nachvernetzung to Adsorbentien with not optimum adsorptivities for each unit volume, now technically well accessible chlormethylierte polymers begun, which improved adsorptivities, related to the unit volume, to supply. Thus only about a third of the Friedel Crafts catalyst in relation to the conditions are needed. By the smaller swelling that output polymers is further an inert fund saving up to approximately 50% possible.

According to invention manufactured the adsorbent polymers exhibit substantially higher surfaces and thus adsorptivities, than the comparable commercial products. The medicine adsorption could opposite conventional, for which Haemoperfusion assigned adsorbent polymers to around approximately 60% are increased. The products are characterised by a good Hydrophilie and are wettable after drying or wash trials well and directly with water again.

For the improvement of the blood compatibility it is possible to soap or etherify with Polyolen and/or polyethylene glycols still existing groups of chlorine methyls alkalinely.

Before the use to the Haemoperfusion the adsorbent polymers are conditioned. For this are characterized a further cleaning step, by wash trials by organic solvents such as Tetra, acetone, methanol, Toluol and water, as well as a coating step with e.g. Poly (2 hydroxyethylenmethacrylat), celluloseacetat, collodion or albumin necessary for the better blood compatibility and a sterilization step.

Example 1:

In a Sulfierkolben, equipped with thermometer, rueckflusskuehler and 100g chlormethylierten 3,5% interlaced Styren Divinylbenzen styren-Divinylbenzen-Kopolymeren with a chlorine value of 19,3% with 275g Dichlorethan transferred, 2h at ambient temperature poured and after it with 65g aluminum tri chloride shifts. Afterwards one with with 40, 50, 60 and 70°C and 20 h each are agitated with 83-85°C. The mixture is hydrolyzed with water, washed with methanol and again with water.

The product possesses the following characteristic values:

Surface: 1,080 m<sup>2</sup>/g  
Water content: 48,5 %

Surface for each unit  
volume of damp adsorbents: 312m<sup>2</sup>/ml

example 2:

Similar to example 1 100g same chlormethylierten 3.5% interlaced Styren Divinylbenzen styren-Divinylbenzen-Kopolymeren with 320g of the Tetrachloraethan are shifted, 4h at ambient temperature pour and after it with 15ml tin tetrachloride are shifted and one hour each with 60,70, 80,90°C and further 10h with 105°C agitated. The product cooled off is separated and washed with methanol, methanol water 50:50 and water. The product exhibits the following characteristic values:

Surface: 1155m<sup>2</sup>/g

water content: 41,2%

Surface for each unit volume of damp adsorbents:  
460m<sup>2</sup>/ml.

Example 3:

In a Sulfierkolben of same equipment, as in example 1, 550g 3.5% interlaced chlormethyliertes Styren of Divinylbenzen divinylbenzen-Kopolymeres with a chlorine value of 18,3% are registered and shifted with 1 650g Dichlorethan and agitated 2h at ambient temperature. Afterwards 200ml tin tetrachloride are proportioned and one with each with 40, 50, 60,70°C and 15h with 83-85 °C. The reaction product is separated and washed with methanol, methanol water 50:50 and water.

The product was analyzed, as follows,:

Surface: 1,361 m<sup>2</sup>/g

Water content: 41,9%

Surface for each unit volume of damp adsorbents: 573m<sup>2</sup>/ml.

A adsorbent-polymere manufactured after this example was washed to hot water with acetone and 60°C and submitted to a medicine adsorption test. A comparison with other with the Haemoperfusion assigned Adsorbentien shows the following composition:

Table 1: Medicine adsorption after 2h time of contact

| type of adsorbent                         | imipramine (mg/ml) | Talinolol (mg/ml) | atropine sulfate (mg/ml) | Gluthalimid DIN (mg/ml) | Dihydropyri (mg/ml) |
|---|--------------------|-------------------|--------------------------|-------------------------|---------------------|
| emoresin                                  | 10,3               | 9,4               | 7,1                      | 8,4                     | 7,8                 |
| WofatitUH91                               | 9,3                | 3,8               | 4,1                      | 11,9                    | 6,6                 |
| of example<br>(according to<br>invention) | 12,9               | 9,05              | 11,0                     | 12,7                    | 12,2                |